

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEXOLA® ER 3.75 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet;

2.62 mg pramipeksol eşdeğer 3.75 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

DİKKAT:

Literatürde yayınlanan pramipeksol dozları tuz formunu ifade etmektedir. Bu nedenle, dozlar hem pramipeksol tuz formunda, hem de baz formunda (parantez içinde) sunulmuştur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Tabletler beyaz-kırık beyaz renkli, oval şekillidir. Tabletin bir yüzeyinde P13 kodu, diğer yüzeyinde Boehringer Ingelheim firma sembolü basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet, erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanin etkisi azalarak geçmeye başladığında veya değişken hale geldiği için terapötik etkide dalgalanmalar ortaya çıktığında (doz sonu ya da gelgit (on/off) dalgalanmalar), levodopa ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet, pramipeksolün günde bir kez, ağızdan kullanılan formülasyonudur.

Başlangıç tedavisi:

Doz, aşağıda gösterildiği gibi, günde 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) başlangıç dozundan itibaren basamaklı olarak arttırılmalı ve doz artışları 5-7 günlük aralıklar ile yapılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyen istenmeyen etkiler görülmedikçe, doz titrasyonu maksimum terapötik etkinin elde edilebileceği şekilde yapılmalıdır.

| PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet doz arttırma şeması | | |
|---|---------------------|---------------------|
| Hafta | Günlük doz (mg baz) | Günlük doz (mg tuz) |
| 1 | 0.26 | 0.375 |
| 2 | 0.52 | 0.75 |
| 3 | 1.05 | 1.5 |

Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0.75 mg tuz (0.52 mg baz) dozda, maksimum günlük doz olan 4.5 mg tuz (3.15 mg baz) doza kadar arttırılmalıdır. Bununla birlikte, günlük 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozların üzerine çıkıldığında somnolans insidansının arttığı unutulmamalıdır (bkz. 4.8).

Halen PEXOLA tablet almakta olan hastalar, ertesi sabah başlamak üzere, aynı günlük dozda PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapabilirler. PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapıldıktan sonra hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre ilaç dozu ayarlanabilir (bkz. 5.1).

İdame tedavisi:

Günlük bireysel dozlar, 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) ile maksimum 4.5 mg tuz (3.15 mg baz) aralığında olmalıdır. Pivotal çalışmalarda, doz arttırımı sırasında etkililik günde 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan itibaren gözlenmiştir. Daha ileri doz ayarlamaları, klinik cevaba ve ortaya çıkan advers etkilere göre yapılmalıdır. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %5'i, 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan daha düşük dozlarla tedavi edilmiştir. İleri Parkinson hastalığında, levodopa dozunun düşürülmesi planlandığında, günlük 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan daha yüksek dozlar yararlı olabilir. PEXOLA ER ile gerek doz arttırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları doğrultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. 4.5).

Unutulan dozlar:

Bir doz atlanırsa, PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet, atlanan dozun alınması gereken zamandan sonra 12 saat içinde alınmalıdır. 12 saatten daha uzun zaman geçmişse, unutulan doz atlanmalı ve bir sonraki doz ertesi gün alınması gereken zamanda kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişmesine yol açabilir.

Pramipeksol günlük dozu 0.75 mg tuza (0.52 mg baza) düşünceye kadar, günde 0.75 mg tuz (0.52 mg baz), daha sonra ise günde 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) dozlarla azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

Uzatılmış salımlı (ER) tabletler su ile bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir. Uzatılmış salımlı tabletler yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Aşağıdaki doz şeması önerilir:

Kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30-50 ml/dk arasında olan hastalarda tedavi, gūnaşırı 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet ile başlatılmalıdır. Bir haftadan sonra, doz gūnlük uygulama dozuna yükseltilmeden önce, ihtiyatlı olunmalı ve terapötik yanıt ile tolerabilite dikkatle değerlendirilmelidir. Eęer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, gūnlük doz, haftalık aralıklar ile 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) doz miktarlarıyla maksimum gūnlük doz olan 2.25 mg tuza (1.57 mg baz) kadar arttırılmalıdır.

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında olan hastaların PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet ile tedavisine ilişkin veri bulunmadığı için, bu hastalarda PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalarda PEXOLA tablet kullanılması düşünölmelidir.

Eğer idame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalırsa, yukarıda verilen öneriler izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Absorbe edilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yolu ile atıldığı için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması büyük olasılıkla gerekli olmayacaktır. Ancak, karaciğer yetmezliğinin PEXOLA farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmamıştır.

Pediyatrik popölasyon:

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Pediyatrik popölasyonda, Parkinson hastalığında PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popölasyon:

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir (bkz. 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan bir Parkinson hastasına PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet reçete edilirken, "Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde (bkz. 4.2) açıklandığı şekilde bir doz azaltımı önerilir.

Halüsinasyonlar:

Halusinasyonlar dopamin agonistleri ve levodopa tedavisinde bir yan etki olarak bilinmektedir. Hastalar, halusinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Diskinezi:

İlerlemiş Parkinson hastalığında, levodopa ile kombinasyon tedavisinde, PEXOLA ER'nin başlangıç titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Aniden uyuyakalma durumu ve somnolans:

Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani başlayan uyuyakalma olayları ile ilişkili bulunmuştur. Günlük aktiviteler sırasında ve bazı vakalarda hiçbir uyarı belirtisi vermeden ortaya çıkan aniden başlayan uyku nöbetleri yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir. Bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konuda uyarılmalı ve bu ilacın kullanımı sırasında özellikle araç ve makine kullanımında dikkatli olmaları önerilmelidir. Somnolans ve/veya ani uyku nöbetleri yaşayan hastaların araç ve makine kullanımından kaçınmaları gereklidir. Ayrıca, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Olası additif etkiler nedeniyle, hastalar, pramipeksol içeren bir ilaç kullanımı sırasında diğer sedatif ilaçlar veya alkol alırken dikkatli olmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bkz. 4.5, 4.7, 4.8).

İmpuls kontrol bozuklukları:

Hastalar, impuls kontrol bozuklukları gelişmesi olasılığı açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisi ile ilgilenen kişiler, PEXOLA dahil dopamin agonistleri ile tedavi gören hastalarda, patolojik kumar oynama, libidoda artma, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya alışveriş yapma, tıkanırcasına yemek yeme ve aşırı yemek yeme gibi impuls kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının görülebileceği konusunda uyarılmalıdır. Bu semptomlar gelişirse, doz azaltılması veya basamaklı olarak tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Mani ve deliryum

Hastalar, mani ve deliryum gelişme riski açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda mani ve deliryum ortaya çıkabileceği hakkında mutlaka uyarılmalıdır. Bu gibi semptomlar gelişirse, doz azaltılması/dozun basamaklı şekilde azaltılması ile ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Psikotik bozuklukları olan hastalar:

Psikotik bozukluğu olan hastalarda dopamin agonistleri ile tedavi, sadece eğer tedaviden elde edilecek potansiyel yarar, olası riskten yüksek ise uygulanmalıdır. Pramipeksol ve antipsikotik ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5).

Oftalmolojik izleme:

Düzenli aralıklarla ya da görme anormalliklerinin ortaya çıkması durumunda oftalmolojik izleme yapılması önerilmektedir.

Ağır kardiyovasküler hastalık:

Ağır kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile genel olarak ilişkili postural hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavinin başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

Nöroleptik malign sendrom:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesiyle, nöroleptik malign sendromu düşündüren semptomlar bildirilmiştir (bkz. 4.2).

Dışkıda kalıntılar

Bazı hastalar, dışkılarında, bozulmamış PEXOLA ER tabletlere benzeyen kalıntıların olduğunu bildirmiştir. Eğer hasta böyle bir gözlemi bildirirse, doktor, hastasının tedaviye yanıtını yeniden değerlendirmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Plazma proteinlerine bağlanma:

Pramipeksol plazma proteinlerine çok düşük bir düzeyde (< %20) bağlanır ve insanlarda düşük boyutlarda bir biyotransformasyon görülür. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlanmayı etkileyen ya da biyotransformasyon yoluyla eliminasyon üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile etkileşim beklenmez. Antikolinergikler asıl olarak biyotransformasyon ile elimine edildiği için, etkileşim potansiyeli düşüktür. Bununla birlikte, antikolinergiklerle etkileşim konusu çalışılmamıştır. Selejilin ve levodopa ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitörleri/yarışmacıları

Simetidin pramipeksolün renal klerensini, muhtemelen renal tübüllerdeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, bu aktif renal eliminasyon yolağını inhibe eden veya bu yolla elimine edilen simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sispilin, kinin ve prokainamid gibi ilaçlar pramipeksol ile etkileşerek, pramipeksol klerensini azaltabilir. Bu ilaçların PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet ile eş zamanlı kullanılması halinde pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet, levodopa ile eşzamanlı veriliyorsa, levodopa dozunun azaltılması ve PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet dozu artırılırken diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Additif etki olasılığı nedeniyle, hastaların PEXOLA uzatılmış salımlı tablet ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol alınması durumunda dikkatli olmaları konusunda uyarılması gerekir (bkz. 4.4, 4.7, 4.8).

Antipsikotik ilaçlar

Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.4), bu durumda antagonistik etkiler beklenebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

İnsanlarda gebelik üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir (bkz. 5.3).

PEXOLA, gebelik döneminde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalı, sadece potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası risklerine ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyonun inhibisyonu beklenir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin madde ile ilişkili radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha

yüksek bulunmuştur. İnsanlarla ilgili veriler olmadığı için, emzirme döneminde PEXOLA kullanılmamalıdır. Eğer kullanılması mutlaka gerekli ise emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında pramipeksol, östrus siklusunu etkilemiş ve bir dopamin agonistlerinden beklendiği şekilde dişi fertilitesinde azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmalar, erkek fertilitesine yönelik, doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

PEXOLA uzatılmış salımlı tablet araç ve makine kullanım yetenekleri üzerinde majör etkiler oluşturabilir.

Halüsinasyonlar veya somnolans ortaya çıkabilir.

PEXOLA ile tedavi edilmekte olan ve somnolans ve/veya ani uyku olayları yaşayan hastalar, bu sorunlar ortadan kalkıncaya kadar, araba ve makine kullanmak gibi dikkat gerektiren faaliyetlerden kaçınmaları, aksi takdirde dikkatteki bozulma nedeniyle kendisi ve başkaları için ciddi yaralanma veya ölüm riski bulunduğu konusunda uyarılmalıdır (bkz. 4.4, 4.5, 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Beklenen advers reaksiyonlar

PEXOLA ER kullanımını esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar beklenmektedir; anormal rüyalar, amnezi; aşırı yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; kalp yetmezliği, konfüzyon, konstipasyon, deliryum, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, bitkinlik, halüsinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uygun olmayan antidiüretik hormon salımı, uykusuzluk, libido bozuklukları, mani, bulantı, paranoya, periferik ödem, pnömoni, kaşıntı, döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları; huzursuzluk, somnolans, aniden başlayan uyuyakalma, senkop, diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları; kusma, iştah azalması dahil kilo kaybı, kilo artışı.

Toplam olarak pramipeksol tedavisi alan 1.778 Parkinson hastası ile, plasebo alan 1.297 hastayı içeren plasebo kontrollü çalışmaların yer aldığı havuz analizlerine dayanılarak, her iki grupta da advers etkiler sık olarak bildirilmiştir. Pramipeksol alan hastaların %67'sinde ve plasebo grubunun %54'ünde en az bir advers etki bildirilmiştir.

Aşağıda bildirilen advers ilaç etkileri, pramipeksol ile tedavi edilen hastaların %0.1 veya daha fazlasında görülen, plaseboya göre pramipeksol alan hastalarda anlamlı oranda daha fazla bildirilen veya klinik önemi olduğu düşünülen olaylardır. Advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif ila orta derecelidir, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlar ve tedavinin devamında ortadan kalkma eğilimindedir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılarak, sistem-organ sınıfları içinde şu sıklık tanımlarıyla bildirilmiştir (Advers reaksiyon ortaya çıkması beklenen hasta sayısı):

| | |
|----------------|-----------------------|
| Çok yaygın | ≥ 1/10 |
| Yaygın | ≥ 1/100 ilâ < 1/10 |
| Yaygın olmayan | ≥ 1/1.000 ilâ < 1/100 |

| | |
|------------|---|
| Seyrek | $\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$ |
| Çok seyrek | $< 1/10.000$ |
| Bilinmiyor | eldeki verilerle hareketle tahmin edilemiyor. |

Parkinson hastalarında, plaseboya göre pramipeksol grubunda daha fazla görülen ve en sık bildirilen ($\geq 5\%$) advers ilaç etkileri şunlardır: bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halüsinasyon, baş ağrısı ve bitkinlik. Somnolans insidansı, günde 1.5 mg pramipeksol tuzundan daha yüksek dozlarda artar (bkz. 4.2). Levodopa ile kombinasyonlarda daha sık bildirilen bir advers etki diskinezidir. Tedavinin başlangıcında, özellikle pramipeksol titrasyonu çok hızlı yapılırsa hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygun olmayan antidiüretik hormon salımı¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonları yansıtan davranış semptomları, konfüzyon, halusinasyonlar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Tıkanırcasına yeme¹, kompulsif alışveriş, delüzyon, hiperfaji¹, hiperseksüelite, libido bozuklukları, paranoya, patolojik kumar oynama, huzursuzluk, deliryum

Seyrek: Mani

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, diskinezi, somnolans

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Amnezi, hiperkinezi, ani uyku çökmesi, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın: Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kardiyak yetmezlik¹

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, kusma

¹ Bu advers etki pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir. %95 kesinlikle, "yaygın olmayan" kategorisinden daha sık değildir, ancak sıklık düzeyi daha düşük olabilir. Parkinson hastası olan ve pramipeksol tedavisi uygulanan 2.762 kişiyi içine alan bir klinik çalışma veri bankasında, advers etki oluşmadığı için, kesin bir sıklık tahmini yapmak mümkün olmamıştır.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: İştahta azalma dahil kilo kaybı

Yaygın olmayan: Kilo artışı

Somnolans

Pramipeksol tedavisi ile somnolans yaygın sıklıkta ilişkili bulunmuş ve gündüz vakti ortaya çıkan aşırı somnolans ve ani uyku vakaları ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili görülmüştür (bkz. 4.4).

Libido bozuklukları

Pramipeksol, libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili bulunmuştur.

İmpuls kontrol bozuklukları

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet dahil, dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına yeme ve aşırı yeme bulguları ortaya çıkabilir (bkz. 4.4).

3,090 Parkinson hastasını kapsayan kesitsel (cross-sectional), retrospektif taramalı ve olgu-kontrollü (case-control) çalışmada, dopaminerjik veya nondopaminerjik tedavi alan tüm hastaların %13.6'nda, son 6 ay içinde impuls kontrol bozukluğuna ait semptomlar görülmüştür. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, tıkanırcasına yeme ve kompulsif seksüel davranışlar (hiperseksüalite) bulunur. İmpuls kontrol bozuklukları açısından olası bağımsız risk faktörleri arasında, dopaminerjik tedaviler ve daha yüksek dozdaki dopaminerjik tedavi, daha genç yaşlar (≤ 65 yaş), bekar olma ve hasta tarafından bildirilen kumar oynama davranışları ile ilgili aile öyküsü yer alır.

Kalp yetmezliği

Pramipeksol tedavisi alan hastalarda klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Bir farmakoepidemiolojik çalışmada, pramipeksol kullanımı, pramipeksol kullanmayan hastalara göre kardiyak yetmezlik riski riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (gözlenen risk oranı 1.86; %95 GA, 1.21-2.85).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinikte masif bir doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır. Beklenen istenmeyen etkiler bulantı, kusma, hiperkinezi, halusinasyonlar, ajitasyon ve hipotansiyon dahil, bir dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili reaksiyonlar olacaktır.

Bir dopamin agonistinin doz aşımı için belirlenmiş bir antidotu bulunmamaktadır. Santral sinir sistemi stimülasyonu bulguları varlığında, bir nöroleptik ajan endike olabilir. Doz aşımı tedavisinde gastrik lavaj, intravenöz sıvılar, aktif kömür uygulanması ve elektrokardiyografik izlemenin yanı sıra, genel destekleyici önlemler gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, dopamin agonistleri
ATC kodu: N04BC05

Etki mekanizması:

Pramipeksol bir dopamin agonistidir; dopamin D₂ ailesi reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır, D₃ reseptörlerine karşı seçici bir afinite gösterir. Ayrıca tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir.

Pramipeksol striatumda bulunan dopamin reseptörlerinin uyarılması yoluyla, parkinsondaki motor defisitleri hafifletir. Hayvan çalışmalarında pramipeksolün, dopamin sentezi, salıverilmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İnsan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, prolaktinde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir klinik araştırmada, PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet formülasyonu, günde 3.15 mg baza (4.5 mg tuza) kadar dozlardan daha hızlı titre edildiğinde (her 3 günde bir), kan basıncı ve kalp hızında artış gözlenmiştir. Böyle bir etki, hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir.

Parkinson hastalığında klinik etkililik ve güvenilirlik:

Hastalarda, pramipeksol tedavisi idiyopatik Parkinson hastalığının belirti ve semptomlarını azaltır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda Hoehn ve Yahr evre I-V olan yaklaşık 1,800 hasta pramipeksol ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan daha ileri evredeki yaklaşık 1000 kişi eş zamanlı levodopa tedavisi almıştır ve motor komplikasyonlardan şikayetçi olmuştur.

Erken ve ilerlemiş Parkinson hastalığında, kontrollü klinik araştırmalarda pramipeksolün etkililiği, yaklaşık altı ay süreyle devam etmiştir. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı devam çalışmalarında, etkililiğin azaldığını gösteren bir veri bulunmamıştır.

2 yıl süreli, çift kör, kontrollü bir klinik çalışmada, pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa başlangıç tedavisine kıyasla, motor komplikasyonların ilk ortaya çıkmasını anlamlı oranda geciktirmiş ve bu komplikasyonların ortaya çıkışını azaltmıştır. Motor komplikasyonlarda pramipeksol ile görülen bu gecikme, levodopa ile motor fonksiyonlarda sağlanacak daha fazla iyileşmeye karşı değerlendirilmelidir (UPDRS skorundaki ortalama değişiklik ile ölçülür). Halüsinasyon ve somnolansın bütünsel insidansı, pramipeksol grubunun doz artırma fazında genellikle daha yüksektir. Bununla birlikte, idame fazı boyunca arada anlamlı bir fark yoktur. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisine başlarken bu noktalar değerlendirilmelidir.

Parkinson hastalığının tedavisinde PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletlerin güvenilirlik ve etkililiği, üç randomize, kontrollü çalışmadan oluşan çok uluslu bir ilaç geliştirme programında

değerlendirilmiştir. İki çalışma, erken evre Parkinson hastalarında, bir çalışma ileri evre Parkinson hastalarında yürütülmüştür.

PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletlerin plaseboya üstünlüğü, erken evre Parkinson hastası olan toplam 539 gönüllüyü kapsayan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 18 haftalık tedaviden sonra hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de temel sekonder (CGI-I ve PGI-I cevap veren oranı) etkililik son noktaları ile gösterilmiştir. Etkililiğin kalıcı olduğu, 33 hafta süre ile tedavi edilen hastalarda gösterilmiştir. PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin, pramipeksol çabuk salım tabletlere göre daha az etkili olmadığı, 33. haftada UPDRS Bölüm II+III skorları ile yapılan değerlendirmelerle gösterilmiştir.

İlerlemiş Parkinson hastası olan ve eşzamanlı olarak levodopa kullanan toplam 517 hastayı kapsayan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin 18 haftalık tedaviden sonra plaseboya göre üstünlüğü, hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de temel sekonder (gün içinde semptomların geri döndüğü süreler) etkililik sonlanma noktalarında gösterilmiştir.

PEXOLA çabuk salımlı tableten, aynı günlük dozda PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablete ertesi gün geçişin etkililik ve tolerabilitesi, erken dönemli Parkinson hastalığı olan kişiler üzerinde yürütülen çift-kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan 103 hastanın 87'sinde etkililik sürekli olmuştur. Bu 87 hastanın %82.8'i dozunu değiştirmemiş, %13.8'i arttırmış ve %3.4'ü ise azaltmıştır.

UPDRS Bölüm II+III skorlarında etkililiğin sürekliliği kriterini karşılamayan 16 hastanın yarısında, başlangıca göre değişimin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan sadece bir hastada, ilaca bağlı advers olay gelişmiş ve bu nedenle hasta çalışmadan ayrılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (bkz. 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Pramipeksol oral uygulama sonrasında tamamen emilir. Mutlak biyoyararlanım %90'dan daha büyüktür.

Bir Faz I çalışmasında, pramipeksol çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı tabletler açlık durumunda değerlendirilmiştir. Aynı günlük dozlar kullanılarak, günde bir kez kullanılan PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet ve günde üç kez kullanılan PEXOLA çabuk salımlı tablet ile, minimum ve doruk plazma konsantrasyonları (C_{min} , C_{maks}) ve maruziyet (EAA) düzeyleri eşdeğer bulunmuştur.

Günde bir kez kullanılan PEXOLA ER uzatılmış salımlı tablet uygulaması, günde üç kez pramipeksol çabuk salımlı tablet uygulaması ile karşılaştırıldığında, pramipeksol plazma konsantrasyonunda 24 saat boyunca daha az sıklıkta dalgalanmaya yol açmaktadır.

Günde bir kez PEXOLA uzatılmış salımlı (ER) tablet ile maksimum plazma konsantrasyonlarına 6 saat civarında ulaşılır. Maruziyet açısından kararlı duruma en geç 5 günlük bir sürekli uygulamadan sonra ulaşılır.

Genel olarak, besinler pramipeksolün biyoyararlanımını etkilemez. Yağdan zengin bir öğün, sağlıklı gönüllülerde, doruk konsantrasyonda (C_{maks}) tek doz uygulamasından sonra %24, çoklu doz uygulamasından sonra %20 civarında bir yükselmeye ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanında yaklaşık 2 saatlik bir gecikmeye neden olmuştur. Total maruziyet (EAA) eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemiştir. C_{maks} 'daki artış klinik açıdan önemli kabul edilmez. PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin etkililik ve güvenliliğinin belirlendiği Faz III çalışmalarında, hastalara ilaçlarını alırken yemek durumunu dikkate almalarına gerek olmadığı söylenmiştir.

Vücut ağırlığının EAA üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen, dağılım hacmini ve dolayısıyla doruk konsantrasyonu (C_{max}) etkiler. Vücut ağırlığında 30 kg. azalma, C_{maks} 'da %45 oranında artış ile sonuçlanır. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında yürütülen Faz III çalışmalarında, vücut ağırlığının, PEXOLA ER uzatılmış salımlı tabletin terapötik etkisi ve tolerabilitesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Pramipeksol, lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerinde hastalar arası varyasyon düşüktür.

Dağılım:

İnsanlarda pramipeksolün proteinlere bağlanması çok düşük (< %20) ve dağılım hacmi yüksektir (400 l). Sıçanlarda beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir (plazmaya kıyasla yaklaşık 8 kat).

Biyotransformasyon:

Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Pramipeksol asıl olarak değişmeden böbreklerle atılır. ^{14}C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbrekler ile atılırken, feçeste %2'den daha az bulunur. Pramipeksolün total klerensi 500 ml/dk civarında ve renal klerensi ise 400 ml/dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$), gençlerde 8 saatten, yaşlılarda 12 saate kadar değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pramipeksol doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Pramipeksolün çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Pramipeksol yaşlılarda daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30-50 ml/dk arasında olan hastalar için, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız.

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında olan hastaların PEXOLA ER tablet ile tedavisine ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin pramipeksol farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının gerekli olduğu düşünülmektedir, çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün temel olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) ve dişi üreme sisteminde, muhtemelen pramipeksolün abartılı farmakodinamik etkisinden kaynaklanan, fonksiyonel etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Mini-domuzlarda, diyastolik ve sistolik basınçlar ve kalp hızında düşüşler kaydedilmiş; maymunlarda da hipotansif etkiye eğilim olduğu açığa çıkarılmıştır.

Pramipeksolün reproduktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir, ama sıçanlarda maternal toksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir. Hayvan türlerinin seçimi ve araştırılan parametrelerin sınırlı olmasına bağlı olarak, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilitesi üzerindeki advers etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sıçanlarda seksüel gelişimde gecikme (yani prepubüsyal ayrılma ve vajinal açılma) gözlenmiştir. Bu durumun insanlarla bağlantısı bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinogenesis çalışmasında, erkek sıçanlarda gelişen Leydig hücresi hiperplazisi ve adenomalar, pramipeksolün prolaktini inhibe edici etkisi ile açıklanmıştır. Bu bulgunun insanlar için klinik geçerliliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda, 2 mg/kg ve daha yüksek dozlarda pramipeksolün (tuz formu), albino sıçanlarda retina dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Söz konusu bu bulgu, ne pigmente sıçanlarda, ne albino farelerde yapılan 2 yıl süreli bir karsinogenesis çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz 2208
Mısır nişastası
Karbomer 941
Kolloidal silikon dioksit anhidr
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal kutusu içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PEXOLA ER 3.75 mg uzatılmış salımlı tablet, Alu/Alu blister ambalajlarda 30 tablet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2014 / 903

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ